

REC'D 1 5 SEP 2004
WIPO PCT

## REPUBLICA FEDERATIVA DO BRASIL Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior. Instituto Nacional da Propriedade Industrial Diretoria de Patentes

#### CÓPIA OFICIAL

#### PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

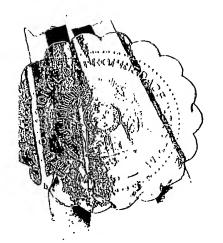
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

O documento anexo é a cópia fiel de um Pedido de Patente de invenção Regularmente depositado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial, sob Número PI 0303489-5 de 10/09/2003.

Rio de Janeiro, 31 de Agosto de 2004.

Chefe do NUCAD

Mat. 00449119.



# 10 MI 1120 & 009077

DEPÓSITOS DE PATENTES

Número (21)

Cer	EPÓSITO lido de Patente ou de tificado de Adição	P103034	depósito / / 39-5  squeta (número e data de depósito)	
Ao ]	Instituto Nacional da			
			na natureza e nas condições abaixo indica	adas
1.	Depositante (71)	1:		
1.1	Nome: CRISTÁLI	IA PRODUTOS QUÍ	MICOS FARMACÊUTICOS LTDA	
1.2 1.4	Qualificação: IND	ÍSTDIA FADRACIÓ	UTICA 1.3 CGC/CPF: 44.734.671/00 ГАРІRA — São Paulo/S.P. — CEP:1397	004- 74-9
1.5	Telefone: (19)8  Natureza:	363-9500	FAX: (19)863-9580 () continua em folha anexa	
X 2. Screv	(a), obrigatoriamente e por	extenso, a Natureza deseja	dição 2.2 Modelo de Utilidade da:	
screv	NVENÇÃO  Título da Invenção  "COMPOSIÇÃO FA  E MÉTODO PARA	, do Modelo de Utilida ARMACÊUTICA ESTA	da: de ou do Certificado de Adição (54): ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-	ÉTH . US
screv II	NVENÇÃO  Título da Invenção  "COMPOSIÇÃO FA  E MÉTODO PARA	, do Modelo de Utilida ARMACÊUTICA ESTA	da:  Ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO	. US OST
Screv. II	NVENÇÃO  Titulo da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"	, do Modelo de Utilida ARMACÊUTICA ESTA A INIBIR A DEGRAD ABILIZANTE PARA	da:  ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO	. US OST
ScrevII	NVENÇÃO  Título da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"  Pedido de Divisão de  Prioridade Interna N° de depósito	o pedido n°.  O depositante reivindi	da:  ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO   ( ) continua em folha a	. US
Screv. II	NVENÇÃO  Título da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"  Pedido de Divisão de  Prioridade Interna N° de depósito	o pedido n°.  O depositante reivindi	da:  ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO   ( ) continua em folha a	. US
Screv. II	NVENÇÃO  Título da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"  Pedido de Divisão de Prioridade Interna N° de depósito  Prioridade - o depos	do Modelo de Utilida RMACÊUTICA ESTA INIBIR A DEGRAD ABILIZANTE PARA o pedido nº O depositante reivindi o	da:  Ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO   ( ) continua em folha a	. US
Screv. II	NVENÇÃO  Título da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"  Pedido de Divisão de  Prioridade Interna N° de depósito	o pedido n°.  O depositante reivindi	da:  ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO   ( ) continua em folha a	. US
II	NVENÇÃO  Título da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"  Pedido de Divisão de Prioridade Interna N° de depósito  Prioridade - o depos	do Modelo de Utilida RMACÊUTICA ESTA INIBIR A DEGRAD ABILIZANTE PARA o pedido nº O depositante reivindi o	da:  Ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO   ( ) continua em folha a	. US
Screv. II	NVENÇÃO  Título da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"  Pedido de Divisão de Prioridade Interna N° de depósito  Prioridade - o depos	do Modelo de Utilida RMACÊUTICA ESTA INIBIR A DEGRAD ABILIZANTE PARA o pedido nº O depositante reivindi o	da:  Ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO   ( ) continua em folha a	. US
Screv. II	NVENÇÃO  Título da Invenção, "COMPOSIÇÃO FA E MÉTODO PARA DE AGENTE EST FLÚOR ÉTER"  Pedido de Divisão de Prioridade Interna N° de depósito  Prioridade - o depos	do Modelo de Utilida RMACÊUTICA ESTA INIBIR A DEGRAD ABILIZANTE PARA o pedido nº O depositante reivindi o	da:  Ade ou do Certificado de Adição (54):  ABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR- AÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPO   ( ) continua em folha a	. US

7.	Inventor (72):  ) Assinale aqui se o(s) mesmo (art. 6° § 4° da LPI e item 1.1 do	o(s) requ	er(em) a não di nativo nº 127/97)	ivulgação de	seu(s) nome	e(s)
7.1	Nome: DR. OGARI DE CASTRO PACHECO					
7.2	Qualificação: Médico Industrial					
7.3	Endereço: Rua D. Pedro I, n. 109, B. Nova Itapira – Itapira – São Paulo					
7.4	CEP:13.970-000	7.5	Telefone ( )	(X) cont	inua em folha a	anexa
8.	Declaração na forma do item 3.	2 do Ato	Normativo nº 12	27/97:		
	• . •			•		
					•	
				(	) em anexo	
art.	Declaração de divulgação anter 12 da LPI e item 2 do Ato Normativ	/O nº 127/9			) em a	inex
9. (art. 10.1 10.2	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO	CONNE	CTION LTDA.	P. 0340	) em a	_
(art.	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO C.G.C.: 86.9 Endereço: RUA HERMENGAI	CONNE 015.246/0 RDA, 60	CTION LTDA. 0001-09 SALA 403 – MI	P. 0340 ÉIER - Rio de 899-2920 e 89	) em a e Janeiro - F 99-2002	
10. 10.1 10.2 10.3	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO C.G.C.: 86.9 Endereço: RUA HERMENGAL CEP: 20.710-010 Documentos anexados (assinale	CONNE 015.246/0 RDA, 60	CTION LTDA. 1001-09 SALA 403 – Mi Telefone (21)	P. 0340 ÉIER - Rio de 899-2920 e 89 ero de folhas):	) em a e Janeiro - F 99-2002	
10. 10.1 10.2 10.3	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO C.G.C.: 86.9 Endereço: RUA HERMENGAL CEP: 20.710-010 Documentos anexados (assinale verá ser indicado o nº total de somer	CONNE 015.246/0 RDA, 60	CTION LTDA. 0001-09 SALA 403 – MI Telefone (21) e também o núme as vias de cada d	P. 0340 ÉIER - Rio de 899-2920 e 89 ero de folhas):	) em a e Janeiro - F 99-2002	_
10. 10.1 10.2 10.3	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO C.G.C.: 86.9 Endereço: RUA HERMENGAL CEP: 20.710-010 Documentos anexados (assinale	CONNE 215.246/0 RDA, 60 10.4 e e indiquente uma d	CTION LTDA. 0001-09 SALA 403 – MI Telefone (21) e também o núme as vias de cada d	P. 0340 ÉIER - Rio de 899-2920 e 89 ero de folhas): ocumento) io descritivo	) em a e Janeiro - F 09-2002	
10. 10.1 10.2 10.3	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO C.G.C.: 86.9 Endereço: RUA HERMENGAI CEP: 20.710-010 Documentos anexados (assinale verá ser indicado o nº total de somer  11.1 Guia de recolhimento	CONNE. 015.246/0 RDA, 60  10.4 e e indiquente uma d  01 fls.	CTION LTDA. 1001-09 SALA 403 – MI Telefone (21) te também o núme as vias de cada d 11.5 Relatór	P. 0340 ÉIER - Rio de 899-2920 e 89 ero de folhas): ocumento) io descritivo licações	) em a	_
10. 10.1 10.2 10.3	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO C.G.C.: 86.9 Endereço: RUA HERIMENGAI CEP: 20.710-010 Documentos anexados (assinale verá ser indicado o nº total de somer 11.1 Guia de recolhimento 11.2 Procuração	CONNE 15.246/0 RDA, 60 10.4 e indiquente uma don fls. 01 fls.	CTION LTDA. 1001-09 SALA 403 – MI Telefone (21) te também o núme as vias de cada d 11.5 Relatór 11.6 Reivind	P. 0340 ÉIER - Rio de 899-2920 e 89 ero de folhas): ocumento) io descritivo licações	) em a e Janeiro - F 09-2002 29 fls. 07 fls.	
10. 10.1 10.2 10.3	Procurador (74): Nome e CPF/CGC: LLC INFO C.G.C.: 86.9 Endereço: RUA HERMENGAI CEP: 20.710-010 Documentos anexados (assinale verá ser indicado o nº total de somer 11.1 Guia de recolhimento 11.2 Procuração 11.3 Documentos de prioridade	CONNE 15.246/0 RDA, 60 10.4 e indiquente uma d 01 fls.	CTION LTDA.  1001-09 SALA 403 – MI Telefone (21) te também o númeras vias de cada d  11.5 Relatór 11.6 Reivind 11.7 Desenh	P. 0340 ÉIER - Rio de 899-2920 e 89 ero de folhas): ocumento) io descritivo licações	) em a e Janeiro - F 09-2002 29 fls. 07 fls. 07 fls.	

12. Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras

Rio, 10 de setembro de 2003. Local e Data

Assinatura e Carimbo

Agente de Propriedade Industrial - 00340

#### **FOLHA ANEXA**

#### INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:

⇒ ELISA MANNOCHIO DE SOUZA RUSSO

Bacharel em Química - CRQ 4<sup>a</sup>. Região - 04134047

RG: 12692655-4 - CPF: 087.190.058-06

Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São

Paulo - CEP:13.970-000

#### ⇒ VALTER FREIRE TORRES RUSSO

Bacharel em Química - CRQ 4ª Região - 0413207

RG: 13600927 - CPF: 088.622.348-21

Endereço: Rua dos Ipês, 118 - Jardim Santa Marta - ITAPIRA -

São Paulo.

CEP: 13970-000

#### ⇒ JOSÉ ANTONIO MARTINS

Pós-doutoramento em Química - CRQ:004143515 - 4ª. Região

RG:16.808.197 - CPF:137.383.928-74

End.: Av. Ipiranga, 81 - Vila Bazani - Itapira - São Paulo -

CEP:13970-000.

#### ⇒ MARIA ALICE BOCKELMANN

Mestre na área de síntese orgânica – UNICAMP – 1995

RG: 5162034-0 - CPF:137.678.998-17

End.: Rua Julia Leite de Barros, 270 – Barão Geraldo – Campinas

- S.P. - 13084-420.

#### ⇒ SIMONE SOARES ROSATTO

Bacharel em Química - CRQ: 4ª. Região - n. 04134531

RG: 19768740 - CPF: 13747688-30

End.: Rua 24 de outubro, 558 – Itapira – São Paulo – CEP:13970-000

**O**D

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER E MÉTODO PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER. USO DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR ÉTER.

. 5

10

15

20

25

30

A presente invenção tem como objetivo a estabilização de um composto flúor-éter contra a degradação proporcionada Lewis. Os estabilizantes empregados por ácidos de selecionados dentre compostos farmacêuticos apropriados e são utilizados no preparo de composições farmacêuticas composto flúor-éter. São também de um estabilizadas descritos método de inibir a degradação de um composto flúor-éter e uso de agentes estabilizantes para inibir a degradação de um composto flúor-éter.

A decomposição de compostos flúoro-éteres é um fenômeno pouco comum, sendo normalmente decorrente da combinação com substâncias que apresentam um perfil ou comportamento reativo em relação a estes compostos.

Neste sentido é conhecida a degradação do composto flúor-éter sevoflurano ocasionada por agentes absorventes de carbono) normalmente empregados nos (dióxido de circuitos de vaporização deste produto. Estes absorventes de CO<sub>2</sub> são bases relativamente fortes como o caso da "soda lime" (composta de hidróxido de cálcio, hidróxido de sódio e do "baralime" (composto de potássio) e hidróxido hidróxido de cálcio e hidróxido de bário), ambos absorventes contendo umidade variando de 14% a 19% para proporcionar a absorção efetiva e eficiente do CO2. O mecanismo de degradação se faz através da abstração de um próton ácido do sevoflurano por estas bases com a formação de uma olefina Composto A (2-(fluorometoxi)-1,1,3,3,3de pentafluoro-1-propeno), a qual é objeto de intenso debate decorrente de sua possível nefrotoxicidade em humanos [Royal

College Of Anesthetics Newsletter - January 2000, Issue no. 50 pg. 287-289].

De forma a evitar este tipo de degradação usando os absorventes usuais de dióxido de carbono, recomenda-se o uso do sevoflurano em circuitos abertos e empregando um fluxo reduzido de vaporização. A preocupação relativa à degradação do sevoflurano com a possível formação do Composto A em quantidades significativas levou ao desenvolvimento. de absorventes de  $CO_2$ que pudessem evitar este tipo degradação como é o caso do AMSORB® [J.M. Murray et al, a new carbon dioxide absorbent for use anesthetic breathing systems" - Anesthesiology 1999].

5

10

15

25

30

Além do mecanismo de degradação do sevoflurano presença de absorventes de CO2, um segundo mecanismo degradação foi descoberto, sendo resultante da presença de ácidos de Lewis em contato com esta substância. Apesar deste mecanismo abranger teoricamente qualquer composto flúor-éter apresentando conformação -C-O-C-F-, 0 sevoflurano demonstra ser particularmente susceptível a este tipo de degradação. Na Figura 1 é apresentado o mecanismo degradação do sevoflurano (S) catalisado por ácidos de Lewis. Neste mecanismo proposto, a degradação do sevoflurano é desencadeada pela presença de um ácido de Lewis ligado à superfície do vidro (AL) com o qual se encontra em contato.

Quimicamente o vidro constituído de é silicatos contendo uma pequena quantidade de óxidos de alumínio entre outras substâncias. Ele é fabricado na forma de uma trama na qual normalmente não existe uma superfície ativada, ou seja, onde não existe a exposição de hidroxilas livres ligadas à sílica. Entretanto, a exposição destas hidroxilas pode se fazer através da ruptura desta trama, como por exemplo decorrente da presença de ranhuras ou desgastes superfície do vidro, que podem ser provocadas em quaisquer

etapas de sua fabricação ou durante a própria assepsia deste material. Estas hidroxilas ligadas à sílica, se expostas, entram em contato com o sevoflurano desencadeando a sua degradação.

08

Este complexo mecanismo de degradação do sevoflurano demonstrado na figura 1 leva à formação de substâncias voláteis tóxicas, entre elas o ácido fluorídrico ou outro composto derivado de sua reação com o vidro, o  $SiF_4$  (tetrafluoreto de silício) sendo ambas substâncias extremamente corrosivas ao trato respiratório.

5

10

15

20

25

30

Ainda de acordo com o mecanismo demonstrado na figura 1, é possível abstrair a informação de que se trata de um mecanismo em cadeia, onde os produtos da degradação, especialmente o ácido fluorídrico, acabam degenerando a integridade do vidro (V) através da reação demonstrada na figura 2, gerando mais ácidos de Lewis ligados à superfície (AL), os quais irão reagir com uma nova molécula do sevoflurano reiniciando o mecanismo de degradação.

Dentre os anestésicos inalatórios atualmente disponíveis, o sevoflurano é o que apresenta o melhor índice de aceitação pelos profissionais médicos e seus pacientes. Desde o seu lançamento no Japão em 1990, este anestésico tem apresentado um uso crescente decorrente das suas qualidades sobre os demais anestésicos inalatórios, com destaque para o seu odor agradável e não pungente e pelo fato da indução e recuperação da anestesia serem mais rápidas e suaves tanto em adultos como em crianças.

Desde o seu lançamento, este produto é comercializado em embalagens de vidro, que são as embalagens de escolha para os diversos anestésicos inalatórios existentes. Como a qualidade do vidro referente à presença de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis ligados à superfície é praticamente impossível de ser controlada, é de fundamental

importância o desenvolvimento de uma composição estabilizada ou método para a estabilização de sevoflurano, viabilizando a comercialização neste tipo de embalagem.

A classificação de substâncias com propriedades para atuarem como ácidos de Lewis é muito extensa e abrangente. De acordo com a teoria de Lewis, o ácido corresponde a uma espécie com um orbital vazio capaz de aceitar um par de elétrons para formar uma ligação covalente coordenada. Em resumo, ácido é um receptor de par de elétrons e base um doador de par de elétrons [John B. Russel - Química Geral - 1982 pg.395].

10

15

20

25

30

Devido à abrangência dos materiais que podem ser inseridos na classificação de Lewis como ácidos, não somente o vidro representa um potencial risco a estabilidade do sevoflurano, mas também inúmeras outras embalagens, recipientes ou materiais com os quais ele venha a ter Neste sentido é de fundamental importância o desenvolvimento de uma composição estabilizada ou método para a estabilização de sevoflurano, viabilizando o seu armazenamento e manuseio em diversos tipos de materiais que possam potencialmente ser classificados como ácidos de Lewis ou estarem expostos à contaminação por estes materiais.

Existem algumas referências que tratam da degradação do sevoflurano propondo soluções frente a eventuais degradações ocasionadas pelos ácidos de Lewis. É o caso por exemplo do depósito PCT US98/1376 (WO 98/32430) que descreve o uso de inibidores de ácidos de Lewis para a estabilização do sevoflurano. Nesta patente é descrito o uso da água para evitar a degradação do sevoflurano, a qual é empregada numa concentração preferentemente variando de 150ppm a 1.400ppm, ou seja, de 0,0150% a 0,1400% em peso relativamente ao sevoflurano. Os estudos realizados empregam quantidades elevadas de ácidos de Lewis para demonstrar a inibição da

00/

degradação do sevoflurano através do emprego deste inibidor, a água. Apesar de realmente evidenciar uma inibição da degradação do sevoflurano, este agente não demonstra ser quando empregado nas quantidades mesmo eficiente, recomendadas para a inibição da degradação do sevoflurano, (1,1,1,3,3,3formação de HFIP leva а pois hexafluoroisopropanol) substância que desencadeia a degradação com formação de acetal (metilenoglicol bishexafluoroisopropil éter) e ácido fluorídrico.

10 .

**15** 

25

30

Outra referência que tem como objetivo evitar a degradação do sevoflurano é a patente US 6.074.668 a qual propõe um container (recipiente) para o armazenamento do sevoflurano. Este recipiente é confeccionado de um material diferente do vidro para evitar a sua degradação perante eventuais presenças de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis as quais levariam a degradação do sevoflurano segundo mecanismo proposto discutido acima. O material confecção do container é o polietileno naftalato (PEN), o qual os autores sugerem ser mais adequado que o vidro por evitar a degradação do sevoflurano, bem como evitar a possibilidade de quebra do recipiente oriunda de possíveis acidentes nos centros cirúrgicos. O polietileno naftalato é um material com aparência plástica o qual apresenta a característica de ser consideravelmente não permeável a este anestésico podendo ser empregado como um substituto do vidro para o seu armazenamento, devido a dificultar a sua evaporação. A principal desvantagem do emprego deste tipo de material como embalagem recai sobre o seu elevado preço e sua atualmente inexistente reciclagem.

Diante das poucas referências existentes na literatura propondo uma solução para o problema da degradação do sevoflurano, faz-se necessário o desenvolvimento de uma forma de estabilizar este composto que seja suficientemente

eficiente em controlar a sua degradação quando em presença de substâncias classificadas como ácidos de Lewis.

5

10

15

20

25

30

Outras propostas sugerindo o uso de embalagens outros materiais, como os materiais plásticos, apresentam alguns inconvenientes como, por exemplo, permeabilidade substâncias voláteis. às Opções na área envolvem materiais plásticos ou poliméricos especiais como os descritos na patente US 6.074.688 os quais, além de serem muito caros, muitas vezes não podem ser reciclados gerando um resíduo poluente, ao contrário das embalagens elaboradas em vidro que são facilmente recicladas consistindo em uma alternativa ecologicamente apropriada. Outra desvantagem decorrente do uso destes materiais reside na possibilidade de migração de acetaldeído, substância gerada durante o processo de extrusão da embalagem devido ao aquecimento do material e também decorrente de alguns mecanismos degradação de embalagens contendo polímeros de polietileno.

O potencial risco de contaminação com acetaldeído do sevoflurano em embalagens de polietileno naftalato (PEN) é descrito na monografia do produto SevoFlo® da EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

Além de todos estes inconvenientes, estes materiais ainda podem ser classificados como ácidos de Lewis ou podem ser contaminados durante qualquer etapa de fabricação ou manipulação por ácidos de Lewis, que potencialmente irão desencadear o mecanismo de degradação do sevoflurano quando entrarem em contato com ele.

A proposta descrita no documento WO 98/32430 propondo a água para a estabilização do sevoflurano demonstra não ser capaz de garantir a estabilização adequada deste composto, onde pode ser observada a formação de HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol), uma evidência convincente de que o mecanismo não é inibido no sentido de garantir a não

formação de outro subproduto que acompanha esta degradação, ou seja, o ácido fluorídrico. Além desta evidência que se encontra embasada no próprio documento, é conhecida a degradação do sevoflurano decorrente de sua hidrólise com água, a qual foi evidenciada por Wallin et al. [R.F.Wallin, B.M. Regan, M.D. Napoli, I.J.Stern Anesthesia and Analgesia 1975, 54(6), 758], onde é descrito que em água o sevoflurano sofre uma lenta mas mensurável hidrólise. A formação de HFIP e a informação referente à hidrólise do sevoflurano sugerem que a água pode também estar envolvida no mecânismo de degradação do sevoflurano, o que a torna uma substância não propriamente adequada a uma segura estabilização deste agente anestésico.

5

10

15

25

30

A presente invenção descreve uma composição anestésica estável compreendendo sevoflurano e uma quantidade efetiva de um agente estabilizante selecionado do grupo constituído por poliálcoois e álcoois cíclicos saturados. Dentre os poliálcoois adequados ao emprego como estabilizantes na presente invenção se destacam o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

O composto sevoflurano (CAS 28523-86-6) consiste na substância identificada pelo nome químico fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, de peso molecular 200,06, fórmula molecular  $C_4H_3F_7O$  e cuja fórmula estrutural pode ser observada na **Figura 1** identificada pela letra **S**.

O propileno glicol corresponde ao composto cujo nome químico é 1,2-propanodiol (CAS 57-55-6).

O polietileno glicol (CAS 25322-68-3) corresponde a um polímero de fórmula geral  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , onde n é igual ou maior que 4. Em geral, cada polietileno glicol é seguido por um número que corresponde ao seu peso molecular médio.

- O hexilenoglicol corresponde ao composto cujo nome químico é 2-metil-2,4-pentanodiol (CAS 107-41-5).
- O 1,3-butilenoglicol corresponde ao composto cujo nome químico é 1,3-butanodiol (CAS 107-88-0).
- O mentol corresponde ao composto de nome químico (1 alfa, 2 beta, 5 alfa)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanol (CAS 89-78-1).

22

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada através da adição de uma quantidade efetiva do 10 agente estabilizante ao sevoflurano ou adição sevoflurano ao estabilizante agente para prevenir degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis, ou pode ser preparada através de imersão, enxágue, nebulização, aspersão ou vaporização do recipiente com o agente estabilizante e 15 posterior envase do sevoflurano.

A presente invenção também descreve um método de inibir a degradação do sevoflurano que consiste em adicionar ou colocar em contato uma quantidade efetiva de um agente estabilizante ao sevoflurano de forma a prevenir sua degradação. Entre os estabilizantes adequados а empregados no método de estabilização destacam-se poliálcoois e os álcoois cíclicos. Dentre os poliálcoois adequados a serem empregados no método de estabilização do sevoflurano, se destacam o propileno glicol, o polietileno 25 glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

20

30

De acordo com a presente invenção, o sevoflurano pode estabilizado através do uso de substâncias poliálcoois selecionados do grupo constituído por propileno polietileno glicol, 1,3-butilenoglicol hexilenoglicol e os álcoois cíclicos saturados, dentre eles

o mentol. Estas substâncias inibem completamente a ação de ácidos de Lewis em iniciar o mecanismo de degradação do sevoflurano, sendo extremamente eficientes em proteger o sevoflurano da possível degradação provocada por substâncias classificadas como ácidos de Lewis.

5

10

15

20

25.

30

A presente invenção descreve uma composição anestésica compreendendo sevoflurano que não degrada na presença de ácidos de Lewis devido à presença de substâncias estabilizantes como os poliálcoois e os álcoois cíclicos saturados. Descreve também métodos de preparo da composição anestésica de sevoflurano estabilizada.

De acordo com o mecanismo de degradação proposto na figura 1, o sevoflurano é susceptível à degradação resultante da reação com ácidos de Lewis.

farmacêutica da presente composição invenção compreende o sevoflurano presente em quaisquer quantidades em peso em relação ao agente estabilizante. Para o uso como anestésico inalatório, preferentemente a composição farmacêutica da presente invenção compreende o sevoflurano numa concentração variando de 95% a 99,999% em peso da composição final. O agente estabilizante empregado composição farmacêutica da presente invenção substância capaz de inibir ou prevenir a degradação do sevoflurano em presença de ácidos de Lewis. Este agente estabilizante é selecionado do grupo constituído pelos poliálcoois e álcoois cíclicos saturados. poliálcoois adequados ao emprego como estabilizantes na se destacam o propileno invenção polietileno glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

O agente estabilizante empregado na estabilização do sevoflurano frente à degradação por ácidos de Lewis é

utilizado em concentrações variando de 0,001% em peso em relação ao peso de sevoflurano até o seu nível de saturação no sevoflurano, ou seja, na concentração máxima na qual ele permanece solúvel no sevoflurano. Dependendo do agente estabilizante empregado e da temperatura, a quantidade utilizada para promover sua saturação no sevoflurano pode ser elevada devido ao padrão de solubilidade entre estas substâncias. De uma forma geral os estabilizantes descritos na presente invenção são preferencialmente empregados em quantidades variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao peso do sevoflurano. Entretanto, é necessário salientar que quantidades superiores também fazem parte da finalidade desta invenção, uma vez que o agente estabilizante promove a proteção da degradação da substância alvo em quaisquer quantidades empregadas.

10

15

20

25

30

Dentre os poliálcoois adequados à estabilização do sevoflurano os preferenciais são o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Estas substâncias tratam-se de excipientes farmacêuticos adequados ao uso em composições farmacêuticas e seus dados toxicológicos são bastante conhecidos. Conforme citado anteriormente, a quantidade empregada destes agentes estabilizantes irá variar de uma concentração de 0,001% em peso até o seu nível de saturação no sevoflurano, sendo preferentemente empregados em quantidades variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao peso do sevoflurano.

cíclicos saturados adequados álcoois Dentre ·os estabilização do sevoflurano o preferencial é o mentol. Esta substância trata-se de um excipiente farmacêutico adequado uso composições farmacêuticas seus dados emsão bastante conhecidos. Conforme toxicológicos empregada deste anteriormente, quantidade a estabilizante irá variar de uma concentração de 0,001% em

peso até o seu nível de saturação no sevoflurano, sendo preferentemente empregado em quantidades variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao peso do sevoflurano.

Os agentes estabilizantes empregados na presente invenção demonstram ser altamente eficientes em inibir a degradação em do sevoflurano quaisquer quantidades empregadas. Para o uso em anestesia inalatória particularmente importante que 0 agente anestésico encontre o mais puro o possível, pois a presença de 10 substâncias diferentes do agente anestésico em quantidades elevadas pode proporcionar uma ação indesejada no maquinário empregado para a vaporização e administração do agente anestésico, como o depósito de resíduos no circuito ou mesmo a necessidade de calibração especial do equipamento para a condição de vaporização do novo produto.

Assim, numa variante ainda  $\mathtt{mais}$ preferencial presente invenção a quantidade empregada estabilizante para proporcionar proteção contra a degradação sevoflurano por ácidos de Lewis situa-se numa faixa variando de 10ppm a 2.000ppm (0,001% a 0,200% em peso do agente estabilizante em relação ao sevoflurano).

15

20

25

30

Um importante fator a ser ressaltado é referente ao comportamento da substância estabilizante em relação à sua concentração. Os agentes estabilizantes atuam eliminando ou "inativando" a substância nociva à estabilidade do agente estabilizado que, no caso da presente invenção, corresponde ao sevoflurano. Neste sentido os agentes estabilizantes da invenção geral, e em se combinam ou "inativando" a substância degradante, nestes casos formando ligações covalentes ou mesmo ligações não covalentes intermoleculares. Α eficiência do estabilizante diretamente relacionada à afinidade que ele possui relação ao degradante, afinidade esta que deve superar em

muitas vezes a afinidade que a substância a ser estabilizada apresenta por este mesmo degradante. Dependendo do tipo de inativação proporcionado pelo agente estabilizante e da concentração existente do degradante no meio, sua concentração no produto final pode decrescer durante o período de armazenamento do produto final.

5

10

15

20

25

30

De acordo com o método de inibição da degradação do sevoflurano na composição da presente invenção, composição pode ser preparada empregando diversas técnicas. Numa variante do preparo, o agente estabilizante é colocado em contato com o container ou recipiente como por exemplo um frasco de vidro, plástico, aco, ou outro material através de rinsagem ou enxágüe do mesmo com o estabilizante. Dependendo da característica física do estabilizante o mesmo poderá ainda ser nebulizado, vaporizado ou asperso sobre a superfície interna do frasco recipiente ou para armazenamento do sevoflurano, formando um filme sobre esta superfície.

Numa segunda variante de preparo .de . composição estabilizada sevoflurano, o agente estabilizante é de adicionado ao recipiente de armazenamento da composição antes de seu preenchimento com 0 sevoflurano. Alternativamente, o agente estabilizante pode ser adicionado sevoflurano no recipiente no qual ele se encontra armazenado.

forma geral o agente estabilizante pode adicionado ao sevoflurano emqualquer etapa manufatura como, por exemplo, nas embalagens industriais de armazenamento e transporte deste produto emquantidades, no reservatório do maquinário empregado para o envase do produto farmacêutico acabado, nos terminais de envase da composição farmacêutica final, enfim, em qualquer etapa apropriada da manipulação do sevoflurano.

Para evitar a exposição prévia do sevoflurano não estabilizado à superfícies que possam apresentar ácidos de Lewis, estas superfícies podem ser tratadas com o agente estabilizante por métodos diversos apropriados de forma a eliminar ou inativar os ácidos de Lewis eventualmente nelas presentes, evitando desta maneira a presença deletéria dos ácidos de Lewis no sevoflurano.

18

É importante salientar novamente que a classificação de substâncias com propriedades para atuarem como ácidos de é bastante extensa, definindo toda e substância capaz de receber um par de elétrons. definição abrange uma infinidade de compostos potencialmente podem se comportar como ácidos de Lewis, com ou potenciais de reação em relação ao 🕟 sevoflurano. Dependendo da "força" do ácido de Lewis a degradação pode ser mais rápida ou mais lenta, sendo que em os casos acabará ocorrendo emuma determinada velocidade, levando a formação de impurezas nocivas à saúde.

10

15

20

25

30

A maioria dos materiais de embalagem consiste materiais ou de misturas de materiais que podem se comportar ácidos de Lewis. Ouando não consistem substâncias, eles podem em algum estágio de sua manipulação entrar em contato com materiais classificados como ácidos de Lewis. Como a degradação do sevoflurano trata-se de um mecanismo em cadeia iniciado apenas pela presença de uma quantidade catalítica de uma substância classificada como ácido de Lewis, potencialmente sua exposição a agentes deste tipo pode ser extremamente prejudicial à sua estabilidade. Neste sentido a presente invenção oferece uma solução para evitar a degradação do sevoflurano proporcionada qualquer substância que possa ser classificada como ácido de sendo seu emprego adequado em qualquer tipo de embalagem na qual o sevoflurano venha a ser armazenado.

Como a presença de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis pode ser prejudicial ao sevoflurano, uma medida de extrema segurança é somente empregá-lo contendo o agente estabilizante. Desta forma a presente invenção é, numa outra realização, empregada para estabilizar o sevoflurano diante da atuação de ácidos de Lewis provenientes de quaisquer meios, sendo adequada a estabilizar o sevoflurano que se encontre em embalagens não somente de vidro, materiais plásticos, acos, resinas, polímeros diversos, qualquer material que potencialmente classificado ùm como ácido de Lewis ou que possa eventualmente ter tido contato com substâncias classificadas durante processamento, armazenamento, transporte, assepsia, manuseio, etc.

5

10

15

20

25

30

A presente invenção demonstra que substâncias como os poliálcoois os álcoois cíclicos saturados possuem propriedades importantes forma atuando de a inibir degradação do sevoflurano em presença de ácidos de Lewis. O uso destas substâncias para promover a estabilização ou evitar a degradação de compostos flúoro-éteres, como o caso do sevoflurano, nunca foi descrito na literatura sendo pela primeira vez descrito e demonstrado na presente invenção.

O desenvolvimento alcançado com a presente invenção introduz uma nova classe de substâncias que apresentam propriedades estabilizantes em compostos como o sevoflurano e outros compostos fluoro-éteres similares, que são passíveis de sofrerem a mesma ação deletéria quando em contato com ácidos de Lewis.

É importante salientar que os resultados apresentados na parte experimental deste documento demonstram a habilidade dos compostos apresentados na presente invenção em inibir a degradação do sevoflurano, sendo a inibição por eles proporcionada mais adequada do que a demonstrada pela

D

água a qual se encontra descrita no documento PCT WO 98/32430.

Ainda de acordo com os resultados apresentados na parte experimental deste documento é possível verificar que a presente invenção não se limita somente a estabilização do sevoflurano anidro. De acordo com os resultados obtidos em experimentos onde é demonstrada a degradação do sevoflurano quando exposto a um ácido de Lewis contendo água como agente estabilizante, a estabilização não se demonstra efetiva ocorrendo a degradação da amostra com formação de HFIP e uma grande elevação no teor de fluoretos, indicando o baixo potencial de estabilização da água. Amostras úmidas contendo os estabilizantes da presente invenção não indicando 🖹 o elevado poder de estabilização destas substâncias.

10

15

20

25

30

Conforme citado anteriormente o sevoflurano em presença de água sofre uma lenta e mensurável hidrólise, sendo esta evidenciada nos experimentos apresentados na parte experimental. Os compostos da presente invenção inibem completamente esta degradação não ocorrendo incremento no teor de HFIP e no teor de fluoretos encontrados nas amostras.

De acordo com a presente invenção os compostos propostos para a estabilização do sevoflurano são também eficientes em estabilizar o sevoflurano contendo teores de água superiores a 20ppm, sendo estabilizantes eficientes quando empregados no sevoflurano úmido apresentando teores de água de até seu nível de saturação de 1400ppm (0,14%).

A presente invenção possui um alcance ilimitado no sentido de proporcionar uma proteção efetiva contra a degradação do sevoflurano e compostos fluoro-éteres com características químicas similares ao sevoflurano, não somente se limitando a aplicação de composições mas também



estendendo para soluções diversas nas quais o sevoflurano ou o composto flúoro-éter possam ser manufaturados ou acondicionados.

A seguir será encontrada uma breve descrição das figuras contidas neste documento:

5

10

15

20

25

Figura 1: Esquema de degradação do sevoflurano (S) em presença de ácidos de Lewis ligados à superfície (AL), com a formação dos derivados 1, 2, 3 e Acetal;

Figura 2: Esquema da reação do ácido fluorídrico (HF) com a superfície íntegra do vidro (V), gerando mais ácidos de Lewis ligados à superfície(AL);

Figura 3: Cromatograma do sevoflurano seco (umidade = 20ppm) após aquecimento a 60°C por 22 horas na ausência de alumina;

Figura 4: Cromatograma do sevoflurano seco (umidade = 20ppm) após aquecimento a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano;

Figura 5: Esquema de degradação do sevoflurano em presença de alumina como ácido de Lewis;

Figura 6: Efeito da água na estabilização do sevoflurano frente à degradação por um ácido de Lewis (1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 72 horas;

Figura 7: Cromatograma do sevoflurano seco contendo 50ppm de propileno glicol após aquecimento a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano;

Figura 8: Efeito do propileno glicol na estabilização do sevoflurano frente a degradação por um ácido de Lewis (1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após aquecimento das amostras a 60°c por 22 horas;

30 Figura 9: Efeito do propileno glicol na estabilização da impureza HFIP frente à degradação por um ácido de Lewis S.f

(1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

Figura 10: Efeito do mentol na estabilização da impureza HFIP frente à degradação por um ácido de Lewis (1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

Figura 11: Comparação do valor da impureza total média do sevoflurano seco (cerca de 20 ppm de água) contendo 50 ppm de propileno glicol ou 50 ppm de PEG 400, na ausência e na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano, após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas.

Figura 12: Comparação dos produtos de degradação do sevoflurano contendo 50 ppm de água, propileno glicol, PEG 400, ou mentol, após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano, em relação ao "zero" que corresponde ao resultado obtido para a amostra de sevoflurano contendo 50 ppm de água após aquecimento a 60°C por 22 horas na ausência de alumina.

A presente invenção será mais detalhadamente descrita na forma de exemplos ilustrativos, porém não exaustivos das diversas aplicações e possibilidades que compreendem ou derivam da presente invenção. Apesar da composição e do método se encontrarem descritos em relação às suas variantes preferenciais nos exemplos ilustrados a seguir, será evidente aos técnicos peritos no assunto que várias modificações podem ser efetuadas sem se desviar do espírito e do escopo da presente invenção neste documento descrita.

#### **EXEMPLOS**

10

15

20

` 25

30

Nos exemplos descritos a seguir todas as análises por cromatografia gasosa foram realizadas pela adição de 2  $\mu L$  de tolueno (padrão interno) em 10 mL da amostra de sevoflurano



em estudo. As análises foram realizadas em duplicatas e para cada cromatograma obtido foi calculada a razão área da impureza/área do tolueno. Os valores descriminados nas tabelas representam a média da razão obtida nos diferentes cromatogramas.

## g>

#### EXEMPLO 1. Degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis

5

10

15

20

25

30

Este experimento introdutório teve como objetivo selecionar as condições estressantes a serem empregadas nos experimentos subsequentes empregando diferentes substâncias estabilizantes.

A degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis pode ser observada, por exemplo, quando uma amostra de sevoflurano seco é colocada em contanto com um ácido de Lewis, e submetida a aquecimento a 60 °C por 22 horas. O ácido de Lewis pode ser a alumina ativada  $(Al_2O_3)$ .

O sevoflurano usado nos ensaios foi previamente seco com peneira molecular atingindo o teor de umidade de 20 ppm. Em dois frascos de vidro do tipo III com capacidade para 100 mL, foram transferidos 20 mL de sevoflurano seco e em um dos frascos foi adicionado 20 mg de alumina, perfazendo um total de 1,0 mg de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> por mL de sevoflurano. Ambos os frascos foram imediatamente fechados com batoque e tampa metálica e aquecidos em estufa a 60 °C por 22 horas. Após este período, as amostras foram analisadas, emduplicadas, cromatografia gasosa usando o método da adição de padrão (tolueno). A Figura 3 mostra o cromatograma da amostra de sevoflurano seco aquecida sem alumina, condição não é observada degradação. Os produtos degradação do sevoflurano por ácido de Lewis que foram monitorados por cromatografia gasosa são: HFIP, Acetal, 2, 5, 7 e 8 presentes em quantidades elevadas na amostra de

sevoflurano contendo alumina após o aquecimento, como apresentado na Figura 4.

A Figura 5 apresenta o esquema de degradação do sevoflurano sob ação da alumina como ácido de Lewis com as impurezas observadas e monitoradas.

5

10

15

20

25

30

Como a quantidade de alumina ativada usada foi suficiente para acarretar uma degradação significativa do sevoflurano, optou-se por utilizar essa quantidade nos estudos para a seleção de agentes estabilizantes do sevoflurano.

## EXEMPLO 2. Influência da água na estabilidade do sevoflurano.

Neste exemplo foi estudada a influência da água na estabilidade do sevoflurano. Segundo o depósito WO 98/32430, um conteúdo de água de 150ppm a 1400ppm presente no sevoflurano garante sua estabilização frente a ação de ácidos de Lewis em promover sua degradação.

O experimento foi conduzido empregando sevoflurano seco com peneira molecular para alcançar um teor inicial de 20ppm de umidade. A determinação da extensão da proteção ou degradação do sevoflurano sob ação de ácidos de Lewis em presença de água foi avaliada a partir de amostras de sevoflurano contendo diferentes quantidades de água, tratadas ou não com alumina na proporção de lmg/mL de sevoflurano. As amostras preparadas foram colocadas em frascos de vidro tipo III e os frascos fechados com batoque e tampa metálica.

As amostras preparadas foram submetidas a duas condições de estresse através de aquecimento em estufa a 60°C uma envolvendo um ciclo de 22 horas e outra de 72 horas.

Of

Os resultados obtidos na análise cromatográfica das amostras se encontram relacionados na Tabela 1 abaixo:

T	A	B	F.I	ĹA	1
-	4 2			-	

Condição do estudo	Água / ppm	Impureza total <sup>1</sup>		HFIP <sup>2</sup>	
CSCUUD		0 mg de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	20 mg de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 mg de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	20 mg de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	0	0,2373	33,1675	0,0018	0,6613
60 °C por	260	0,3574	1,6294	0,0039	0,5925
22 horas	600	0,3089	0,3315	0,0014	0,0189
	1000	0,3221	0,3598	0,0035	0,0199
60 °C por	.0	0,4281	41,110	0	1,2334
72 horas	100	0,3901	50,1053	0	1,2075
	260	0,4063	30,5679	0	1,7817

<sup>1</sup> Somatório da razão área de cada impureza/área do tolueno; <sup>2</sup> média da razão área do HFIP/área do tolueno.

De acordo com os resultados tabelados, na presença de água e alumina os valores da impureza total do sevoflurano e HFIP variam consideravelmente em função do estudo. Apesar dos resultados indicarem um efeito inibídor da degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis a partir somente de 600ppm de água, eles indicam também que os valores obtidos de HFIP continuam relativamente elevados.

10

15

20

25

A Figura 6 mostra a evolução dos principais produtos de degradação do sevoflurano na condição de maior estresse. De acordo com o resultado encontrado, pode ser observada uma maior degradação do sevoflurano contendo 100ppm de água quando comparada à amostra original contendo 20ppm de água, evidência que indica que a água pode ser realmente crucial para a ocorrência da degradação do sevoflurano, participando de alguma forma do mecanismo de degradação desta substância presença de ácidos de Lewis, não somente como estabilizante conforme preconizado 0 no documento WO 98/32430.

É de se prever que a decomposição do sevoflurano seja inibida por concentrações maiores de água, como geralmente ocorre para muitas reações orgânicas. Entretanto, segundo Wallin et al. [R. F. Wallin, B. M. Regan, M. D. Napoli, I.

2

J. Stern Anethesia and Analgesia 1975, 54 (6), 758] o sevoflurano em água sofre uma lenta mas mensurável hidrólise, evidência que apóia a hipótese de que a água pode de alguma forma estar envolvida em algum mecanismo que promova a degradação do sevoflurano como pôde ser observado através dos resultados obtidos neste experimento.

5

15

20

25

30

80

EXEMPLO 3. Estabilização do sevoflurano frente à degradação por ácidos de Lewis pela adição de poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados.

Neste exemplo a inibição da degradação do sevoflurano ocasionada por ácidos de Lewis é efetuada através do emprego de um poliálcool e um álcool cíclico saturado. As substâncias selecionadas de cada grupo foram o propileno glicol e o mentol respectivamente.

As amostras de sevoflurano teste foram preparadas de forma a conter 0, 50, 200, 600, 1000 e 1400 ppm do agente estabilizante. O sevoflurano usado na preparação das amostras deste teste foi previamente seco com peneira molecular atingindo o teor de umidade de 20 ppm. O estudo consistiu em colocar o sevoflurano teste em contanto com um ácido de Lewis, submeter as amostras a um estresse através de aquecimento a 60°C por 22 horas e avaliar por comparação a pureza cromatográfica do sevoflurano após este tratamento. A alumina ativada foi usada como um ácido de Lewis numa quantidade constante de 1 mg/mL de sevoflurano em cada amostra.

Em frascos de vidro do tipo III com capacidade para 100 mL foram transferidos 20 mL de sevoflurano teste contendo a quantidade determinada do agente estabilizante (0, 50, 200, 600, 1000 e 1400ppm) e 20 mg de alumina. Os frascos foram imediatamente fechados com batoques e tampas metálicas. Estes frascos foram aquecidos em estufa a 60 °C por 22

horas. Após este período, as amostras foram analisadas, em duplicadas, por cromatografia gasosa usando o método da adição de padrão interno (tolueno). Um experimento foi conduzido em paralelo empregando o sevoflurano teste contendo a quantidade determinada do agente estabilizante (0, 50, 200, 600, 1000 e 1400ppm), na ausência de alumina.

A Tabela 2 resume os experimentos realizados com os agentes propileno glicol e mentol testados para a estabilização do sevoflurano frente à degradação por ácido de Lewis e os resultados de impureza total e da impureza HFIP obtidos na ausência e na presença de alumina após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas. A impureza total e o HFIP são a somatória das razões área de cada impureza/área do padrão interno (tolueno) obtidas nos cromatogramas.

10:

15

TABELA 2

Estabilizante	stabilizante Concentração de		za total <sup>1</sup>	HFIP <sup>2</sup>	
,	estabilizante / ppm	0 mg de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	20 mg de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 mg de Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	20 mg đe Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	~0	0,3304	31,65325	0,04910	0,6680
	50	0,3293	0,3925	0 (	0,05996
PROPILENO	200	0,3546	0,2823	0,04474	0,04072
GLICOL	600	0,2925	0,3158	0,04694	0,04603
	1000	0,3800	0,3189	0,04038	0,04353
	1400	0,3061	0,3235	0,04159	0,04236
	0	0,3083	37,5478	0,04080	0,8914
A-22	50 .	0,3174	1,0412	0,04541	. 0,6402
MENTOL	200	0,2918	1,0773	0,04228	0,5880
•	600	0,3319	1,0001	0,04445	0,4426
	1000	0,3627	0,9486	0,04669	0,3787
	1400	0,3644	1,0156	0,04325	0,3329

somatório da razão área de cada impureza/área do tolueno; <sup>2</sup> média da razão área do HFIP/área do tolueno.

Os resultados da Tabela 2 mostram que na ausência de alumina, os valores de impureza total média das amostras de sevoflurano contendo diferentes concentrações dos agentes estabilizantes permanecem muito próximos aos valores obtidos na ausência de estabilizante. Na presença de alumina, o alto valor da impureza total média observado para o sevoflurano

sem estabilizantes é reduzido significativamente nas amostras de sevoflurano contendo propileno glicol ou mentol como estabilizantes. A Figura 7 (Cromatograma) mostra que o sevoflurano contendo 50 ppm de propileno glicol não degrada na presença de alumina mesmo após aquecimento a 60 °C por 22 horas e, quando comparado ao exemplo 2, pode ser considerado um estabilizante muito mais eficiente para o sevoflurano do que a água demonstra ser.

## EXEMPLO 3.1. Evolução da impureza total do sevoflurano em função da concentração de estabilizante

10

15

20

25

30

A Figura 8 mostra um gráfico de barras comparando o valor da impureza total média do sevoflurano em função da concentração do propileno glicol, na ausência e na presença de 1mg alumina/mL, após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas. Esta figura demonstra a efetiva estabilização do sevoflurano pelo propileno glicol frente à degradação por alumina, já a partir de concentrações tão pequenas quanto 50ppm e para todas as concentrações de propileno glicol estudadas.

Os valores da impureza total média das amostras de sevoflurano contendo propileno glicol apresentaram-se praticamente inalterados quando são comparadas as amostras contendo ou não alumina, demonstrando ser o propileno glicol muito eficiente na estabilização do sevoflurano.

O mentol também é eficiente na estabilização do sevoflurano frente a degradação por alumina e o efeito estabilizante praticamente independe da concentração de mentol, Tabela 2. Apesar da impureza total média das amostras de sevoflurano contendo mentol ser pouco superior aos valores obtidos na ausência de alumina e no experimento conduzido com propileno glicol, é possível observar que a

Ro

estabilização proporcionada pelo mentol é muito mais eficiente do que aquela oferecida pela água, Tabela 1.

## EXEMPLO 3.2. Evolução da impureza HFIP em função da concentração de estabilizante.

A Figura 9 demonstra que 50ppm de propileno glicol são suficientes para inibir a degradação do sevoflurano e a consequente formação da impureza HFIP diferentemente do observado para a água que mesmo em concentrações de 260 ppm não foi capaz de inibir completamente a degradação do sevoflurano na presença de alumina, com a amostra de sevoflurano resultante apresentando um teor de HFIP superior ao observado para a amostra de sevoflurano seco (20 ppm de água).

A aparente estabilização proporcionada pela água a partir de 600ppm é relativa pois a quantidade de HFIP em relação à amostra sem alumina aumenta cerca de dez vezes, evidenciando sua degradação. Este fato não é observado para o propileno glicol, cujos teores de HFIP permanecem inalterados na presença ou ausência de alumina.

No caso do sevoflurano contendo mentol na presença de alumina, a Figura 10 mostra que a impureza HFIP diminui à medida que a concentração de mentol aumenta.

O efeito estabilizante do propileno glicol frente à degradação por ácido de Lewis, como demonstrado pelos valores de impureza total (Exemplo 3.1) e impureza individual (Exemplo 3.2) é suficientemente adequado para manter praticamente inalterados os valores obtidos das impurezas na presença de alumina em relação aos valores obtidos sem alumina.

Com base nestes resultados, o propileno glicol pode ser considerado um melhor estabilizante do que a água pois inibe completamente a degradação do sevoflurano por um ácido de



30

25

··· 10

15

Lewis e principalmente inibe a formação de HFIP que é um dos primeiros produtos da degradação do sevoflurano.

#### EXEMPLO 4. Comparação do efeito de diferentes estabilizantes

Neste experimento é efetuada a comparação do efeito estabilizante proporcionado pela água, propileno glicol e polietileno glicol, todos empregados numa concentração de 50 ppm no sevoflurano.

A Tabela 3 apresenta os valores da impureza total e impureza individual HFIP do sevoflurano contendo 50 ppm dos agentes estabilizantes água, propileno glicol e polietileno glicol, na ausência e na presença de alumina, obtidos após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas.

10

15

20

25

*:* .

Impureza total<sup>1</sup> HFIP Estabilizante (ppm) 0 mg de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 20 mg de 0 mg de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 20 mg de  $Al_2O_3$ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 50 Água 0,33504 12,09169 0,00206 0,82027 Propileno 0,32365 0,39628 0,00338 0,02051 glicol PEG 400 50 0,34048 0,36273

TABELA 3

PEG 400 50 0,34048 0,36273 0,00122 0,01717

Somatório da razão área de cada impureza/área do tolueno; 2 média da razão área do HFIP/área do tolueno

A Figura 11 mostra um gráfico de barras comparando o efeito dos diferentes estabilizantes no valor da impureza total a partir dos dados da Tabela 3. Pode ser observado que os poliálcoois, exemplificados pelo propileno glicol e PEG 400, inibem completamente a degradação do sevoflurano catalisada por ácidos de Lewis. O PEG 400 da mesma forma que o propileno glicol inibe a formação de HFIP, diferentemente da água que mesmo quando presente em concentração de 260 ppm não foi capaz de inibir a formação do HFIP.

A Figura 12 mostra um gráfico de barras mostrando a evolução dos principais produtos de degradação do sevoflurano com base nos dados do mentol (Tabela 2) e dos

N

demais inibidores (Tabela 3). Foram comparados os dados obtidos para os diversos estabilizantes numa concentração fixa de 50ppm. Nas amostras de sevoflurano contendo 50 ppm de água foi observada degradação pela alumina com formação dos produtos de degradação: HFIP, Acetal, 2 e 5, enquanto que nas amostras de sevoflurano contendo propileno glicol ou a degradação do sevoflurano pela completamente inibida. A água não é capaz de completamente a degradação do sevoflurano frente aos ácidos de Lewis e este comportamento está relacionado à formação das impurezas HFIP e acetal detectadas em todas as análises, que contribuem em grande parte para o valor da impureza total média.

10

15

20

25

30

EXEMPLO 5. Estabilização do sevoflurano frente à degradação por ácidos de Lewis - Impurezas, doseamento e teor de fluoretos

Neste experimento a alumina foi empregada numa proporção de 1mg por mililitro de sevoflurano. As amostras de sevoflurano foram preparadas de forma a apresentar 260ppm de água ou 260ppm de propileno glicol, sendo preparadas em frasco de vidro tipo III, fechados com batoque e tampa metálica e submetidas a aquecimento a 60°C por 22 horas.

 $\mathbf{A}$ Tabela mostra 0 resultado das análises cromatografia gasosa de amostras de sevoflurano contendo 260 ppm de água ou de propileno glicol após o estresse. Pode ser observado que o propileno glicol inibe completamente a degradação do sevoflurano por um ácido de Lewis e o produto contendo propileno glicol cumpre especificações de impureza total e individual. No entanto a empregada a 260 ppm não inibe a degradação sevoflurano por um ácido de Lewis e o produto sevoflurano contendo água após 0 estresse não cumpre especificações de impurezas individual e total.

TABELA 4

Teste	Especificação <sup>1</sup>	Sevoflurano seco <sup>2</sup>	Sevoflurano contendo estabilizante	
			Água (260 ppm)	PG <sup>3</sup> (260 ppm)
Pureza	Min. 99,97(%)	99,9798	99,8944	99,9774
Composto A	Max. $25(\mu g/g)$	11,2	11,8	11,3
Impureza individual	Máx. 100(μg/g)	63,7	403	61,7
Impureza total	Max. 300(μg/g)	201,8	1056,1	226,3

<sup>1</sup> Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº3; <sup>2</sup> Resultados da análise inicial do sevoflurano seco usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; <sup>3</sup> PG = propileno glicol

A degradação observada para a amostra de sevoflurano contendo 260 ppm de água na presença de alumina é elevada, levando a amostra a não mais cumprir com as especificações recomendadas no Fórum da Farmacopéia USP no referente as análises de pureza cromatográfica e doseamento.

.5

10

15

Outro fato importante observado neste experimento é referente ao teor de fluoreto das amostras submetidas ao estresse. A tabela 5 relaciona os valores de fluoreto do sevoflurano empregado para o preparo das amostras e os valores encontrados para as amostras submetidas à condição descrita de estresse:

TABELA 5

Teste	Especificação <sup>1</sup>	Sevoflurano seco²	Sevoflur estabil	
			Água (260ppm)	PG3 (260ppm)
Limite de fluoreto	Máx. 2μg/mL	·0,050μg/mL	16,950µg/mL	0;051µg/mL

Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº3; <sup>2</sup> Resultados da análise inicial do sevoflurano seco usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; <sup>3</sup> PG = propileno glicol

De acordo com a tabela 5, a análise efetuada para a determinação do teor de fluoretos apresentou um resultado extremamente elevado para a amostra empregando a água como estabilizante. Comparada à amostra original, o valor obtido para o sevoflurano contendo 260 ppm de água após o estresse é 339 vezes maior que o valor obtido antes do tratamento,

estando mais de oito vezes acima do valor estabelecido como limite máximo pelo método, evidenciando sua perigosa degradação e a ineficácia deste estabilizante em impedir a degradação do sevoflurano.

Já o sevoflurano contendo 260 ppm de propileno glicol não degrada na presença de alumina e cumpre com todas as especificações recomendadas pelo Fórum da farmacopéia USP Vol. 27 nº 3, inclusive não apresentando variação no teor de fluoretos em comparação com a amostra original.

5

10

15

20

. 25

30

## EXEMPLO 6. Estudo de estabilização de sevoflurano úmido empregando poliálcoois

Neste experimento será estudado o poder estabilizante de um poliálcool na inibição da degradação do sevoflurano úmido. No exemplo 5 verificamos a acentuada degradação do sevoflurano contendo água como agente de estabilização. A proposta deste experimento é o estudo da estabilização do sevoflurano úmido empregando um poliálcool, como por exemplo propileno glicol, para inibir a degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis.

Como ácido de Lewis foi empregado a alumina numa proporção de 1mg/mL de sevoflurano. As amostras de sevoflurano foram preparadas de forma a apresentar 260ppm de água ou uma mistura de 260ppm de água e 260ppm de propileno glicol, em frascos de vidro tipo III, fechados com batoque e tampa metálica e submetidas ao estresse por temperatura de 60°C por 22 horas.

O intuito deste estudo é verificar o poder estabilizante do poliálcool diante da degradação observada em amostras úmidas de sevoflurano.

Os resultados encontrados de pureza cromatográfica e teor de fluoreto para as amostras são apresentados na tabela 6:

TABELA 6

Teste	Especificação <sup>1</sup>	Sevoflurano seco <sup>2</sup>	Sevoflurano estabil	
		5000	Água 260 ppm	PG <sup>3</sup> + Água (260:260)ppm
	Min. 99,97(%)	99,9907	99,8899	99,9874
Pureza		42,1	422,8	44,1
Impureza individual Impureza	Máx. 100 (μg/g) Máx. 300 (μg/g)	93,0	1101,3	125,6
total Limite (	de Máx. 2 μg/ml	0,072	15,340	0,153
Fluoreto		5-1 27 m <sup>0</sup> 2 · 2 F	Pesultados da an	álise inicial

<sup>1</sup> Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 n°3; <sup>2</sup> Resultados da análise inicial do sevoflurano seco usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; <sup>3</sup> PG = propileno glicol

De acordo com o experimento anterior, foi possível verificar que a proteção proporcionada pela água frente a degradação por ácidos de Lewis não é adequada na quantidade empregada de 260ppm.

Este experimento, além de comprovar a observação anterior, demonstra a eficiência do propileno glicol em proporcionar uma proteção efetiva contra a degradação proporcionada por ácidos de Lewis ao sevoflurano não somente anidro (20ppm), mas também ao sevoflurano úmido, demonstrando que a água não interfere no poder estabilizante proporcionado por ele ao sevoflurano.

10

#### REIVINDICAÇÕES

COMPOSIÇÃO ANESTÉSICA, caracterizada por compreender 1. quantidade de sevoflurano е uma quantidade efetiva de um agente estabilizante selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados, estando o agente estabilizante quantidade adequada presente ema evitar degradação do sevoflurano.

5

10

15

- 2. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído pelo propileno glicol, polietileno glicol; hexilenoglicol ou 1,3-butilenoglicol;
- 3. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;
- 4. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
- 5. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
- 25 6. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH onde n é igual ou maior que 4;
- 7. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;

- 8. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
- 9. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.

10

15

20

25

- Composição anestésica de acordo com a reivindicação
   caracterizada pelo álcool cíclico saturado ser o mentol;
- 11. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo mentol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
- 12. Composição anestésica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
- 13. MÉTODO DE INIBIR A DEGRADAÇÃO DO SEVOFLURANO, caracterizado por empregar uma quantidade efetiva de agente estabilizante emcontato sevoflurano, este dito agente estabilizante selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados.
- 14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído pelo propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol ou 1,3-butilenoglicol;

- 15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;
- 16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;

10

15

20

- 17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
- 18. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral H(OCH2CH2) nOH onde n é igual ou maior que 4;
- 19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;
- 20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado polietileno glicol 400 pelo ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
- 21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
- 22. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol;
- 30 23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo mentol ser empregado numa

- concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
- 24. **Método** de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.

10

15

20

- 25. USO DE AGENTE ESTABILIZANTE selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados para a estabilização do sevoflurano anidro.
- 26. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol ou 1,3-butilenoglicol;
- 27. **Uso** de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;
- 28. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo proprileno glicol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
- 29. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo propileño glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.
- 30. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral H(OCH2CH2)nOH onde n é igual ou maior que 4;
- 31. Uso de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;

- 32. Uso de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
- 33. Uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo propileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.

10

15

20

- 34. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol;
- 35. Uso de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
- 36. Uso de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.
- 37. USO DE AGENTE ESTABILIZANTE selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados para a estabilização do sevoflurano apresentando teores de água variando de 20ppm até o seu nível de saturação em torno de 1400ppm (0,14%).
- 38. Uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol ou 1,3-butilenoglicol;
- 39. Uso de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;
- 40. Uso de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo proprileno glicol ser empregado numa

- concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
- 41. Uso de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.

10

15

25

- 42. Uso de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral H(OCH2CH2)nOH onde n é igual ou maior que 4;
- 43. **Uso** de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;
- 44. Uso de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
- 45. Uso de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo propileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.
- 46. **Uso** de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol;
- 47. Uso de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
- 48. Uso de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.

49. USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE SEVOFLURANO de acordo com a reivindicação 1 em anestesia humana e veterinária.

H

## FIGURA 1

$$F_{3}C \longrightarrow F \longrightarrow F_{3}C \longrightarrow O \longrightarrow F \longrightarrow F_{3}C \longrightarrow O \longrightarrow O \longrightarrow CF_{3} \longrightarrow HFIP$$

$$SiF_{4}$$

$$SiF_{5}$$

$$SiF_{4}$$

$$SiF_{4}$$

$$SiF_{5}$$

$$SiF_{4}$$

$$SiF_{5}$$

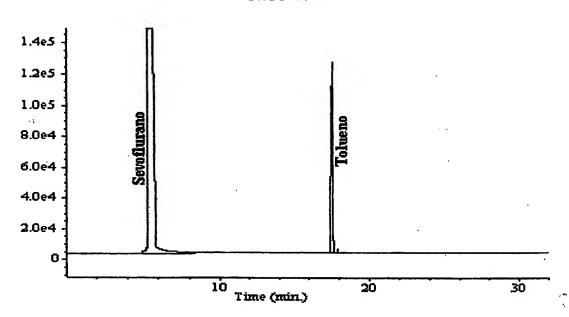
$$SiF_{4}$$

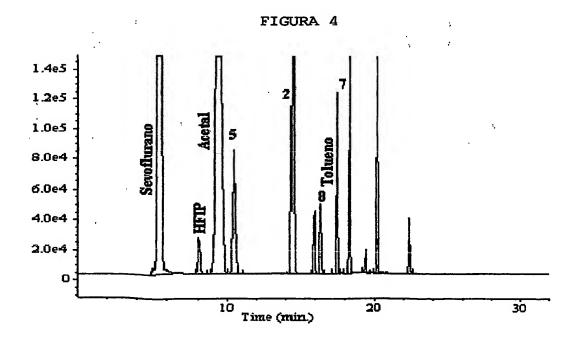
$$SiF_{5}$$

$$S$$

## FIGURA 2

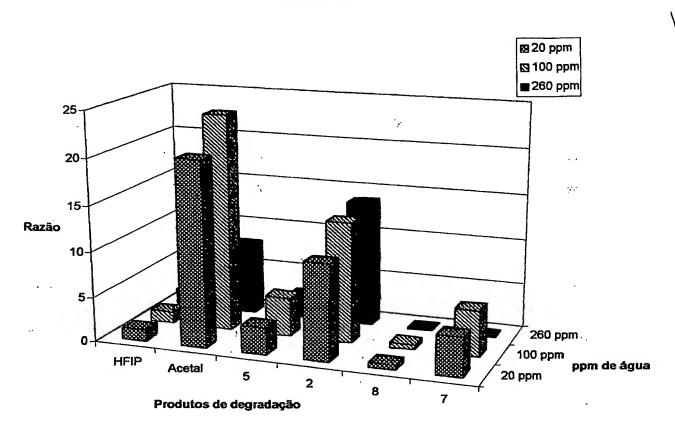






## FIGURA 5

FIGURA 6



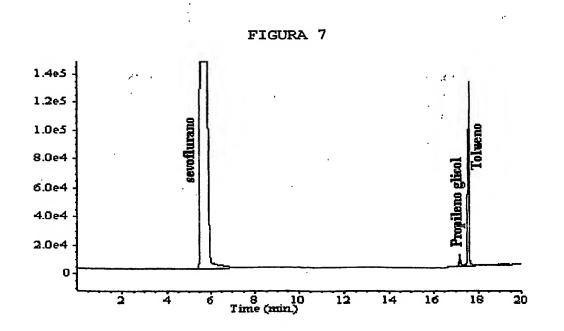


FIGURA 8

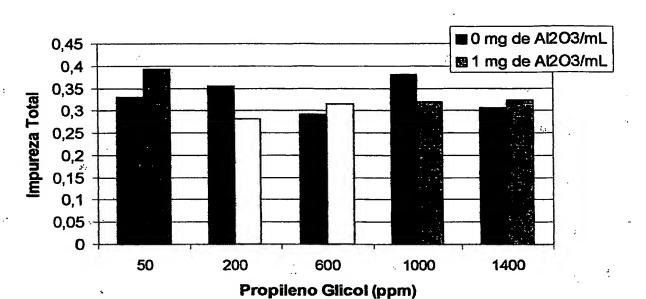


FIGURA 9

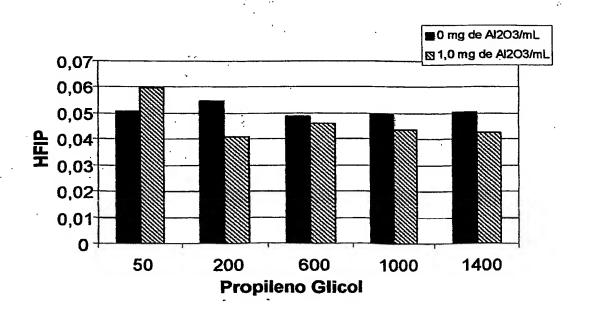


FIGURA 10



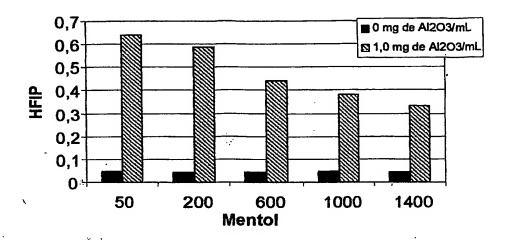


FIGURA 11

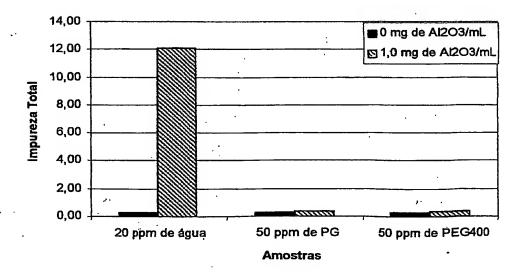
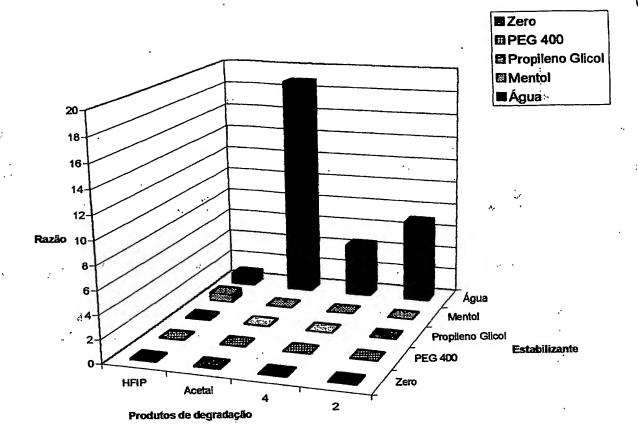


FIGURA 12



## RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER E MÉTODO PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER. USO DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR ÉTER.

A presente invenção tem como objetivo a estabilização de um composto flúor-éter contra a degradação proporcionada estabilizantes empregados são por ácidos de Lewis. Os selecionados dentre compostos farmacêuticos apropriados e são utilizados no preparo de composições farmacêuticas São flúor-éter. composto estabilizadas de um descritos método de inibir a degradação de um composto flúor-éter e uso de agentes estabilizantes para inibir a degradação de um composto flúor-éter.

10

Ha